

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pantoprazol Actavis 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält: 40 mg Pantoprazol (als Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat 45,1 mg).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: weniger als 1 mmol Natrium/mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Pantoprazol Actavis 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung ist ein weißer oder fast weißer, homogener, poröser Pulverkuchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Refluxösophagitis
- Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür
- Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel soll nur durch einen Arzt und unter angemessener medizinischer Überwachung appliziert werden.

Zur intravenösen Anwendung,

Die intravenöse Gabe von Pantoprazol Actavis wird nur empfohlen, wenn eine orale Medikation nicht angezeigt ist. Für die intravenöse Anwendung liegen Daten von bis zu 7 Tagen vor. Sobald eine orale Therapie möglich ist, soll die intravenöse Therapie mit Pantoprazol Actavis i.v. beendet werden und die Therapie mit 40 mg Pantoprazol oral fortgeführt werden.

Empfohlene Dosierung:

Magengeschwür, Zwölffingerdarmgeschwür, Refluxösophagitis

Im Regelfall wird die intravenöse Verabreichung des Inhalts einer Durchstechflasche Pantoprazol Actavis (40 mg Pantoprazol) einmal täglich empfohlen.

Zollinger-Ellison-Syndrom und pathologische Hypersekretion von Magensäure

Für die Langzeittherapie von Zollinger-Ellison-Syndrom und bei anderen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 80 mg Pantoprazol Actavis i.v. täglich. Im Anschluss kann die Dosierung entsprechend der Bestimmung der Magensäuresekretion individuell eingestellt werden. Bei Dosierung von mehr als

80 mg täglich ist die Tagesdosis auf eine zweimalige Gabe zu verteilen. Eine zeitweilige Erhöhung der Dosierung auf über 160 mg Pantoprazol täglich ist möglich; sie soll jedoch nicht länger beibehalten werden, als für eine ausreichende Kontrolle der Säuresekretion erforderlich.

In Fällen, in denen eine rasche Kontrolle der Säuresekretion erforderlich ist, kann bei den meisten Patienten innerhalb einer Stunde die Säureproduktion mit einer Anfangsdosis von 2 x 80 mg Pantoprazol Actavis i.v. unter 10 mEq/h gesenkt werden.

Spezielle Patientengruppen:

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrungen bei der Anwendung an Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Daher soll auf die Anwendung von Pantoprazol Actavis 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren verzichtet werden, bis weitere Daten vorliegen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz darf eine Dosierung von 20 mg Pantoprazol (1/2 Durchstechflasche) täglich nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Pantoprazol darf bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht zur Kombinationsbehandlung für die Eradikation von *H. pylori* eingesetzt werden, da noch keine Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pantoprazol bei der Kombinationsbehandlung bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pantoprazol darf bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht zur Kombinationsbehandlung für die Eradikation von *H. pylori* eingesetzt werden, da noch keine Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pantoprazol bei der Kombinationsbehandlung bei diesen Patienten vorliegen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Angaben zur Applikation

Eine gebrauchsfertige Lösung wird hergestellt, indem der Inhalt einer Durchstechflasche in 10 ml einer 0,9 %igen (9 mg/ml) physiologischen Kochsalzlösung gelöst wird (für Hinweise zur Herstellung siehe Abschnitt 6.6). Diese hergestellte Lösung kann direkt appliziert oder nach Mischen mit 100 ml einer 0,9 %igen (9 mg/ml) physiologischen Kochsalzlösung oder einer 5 %igen (55 mg/ml) Glucoselösung angewendet werden.

Nach der Zubereitung muss die Lösung innerhalb von 12 Stunden verbraucht werden.

Die Anwendung soll intravenös über 2–15 Minuten erfolgen.

Allgemeine Hinweise:

Bei den meisten Patienten wird rasch Beschwerdefreiheit erreicht.

Die vorliegenden Erfahrungen beschränken sich auf eine i.v. Anwendung für bis zu 7 Tage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen der Kombinationspartner.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Subakuter kutaner Lupus erythematoses (SCLE)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLE assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet sind, soll der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und Ärzte sollen erwägen, Pantoprazol Actavis 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sind die Leberenzyme regelmäßig während der Behandlung mit Pantoprazol, vor allem bei Langzeitanwendung, zu überwachen. Im Fall von einem Anstieg der Leberenzyme soll die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kombinationstherapie

Bei einer Kombinationstherapie sind die Fachinformationen der betreffenden Arzneimittel zu berücksichtigen.

Bei Auftreten von Warnsymptomen

Bei Auftreten jeglicher Warnsymptome (z. B. erheblicher, unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis, Anämie oder Melaena) und wenn der Verdacht auf ein Magengeschwür besteht oder ein solches vorliegt, muss eine bösartige Erkrankung ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Pantoprazol deren Symptome vermindern und die Diagnosestellung verzögern kann.

Sollten die Symptome trotz adäquater Behandlung weiter bestehen bleiben, sind weitere Untersuchungen in Betracht zu ziehen.

Gleichzeitige Anwendung von Atazanavir

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit Protonenpumpenhemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Falls eine Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer nicht zu vermeiden ist, wird eine engmaschige klinische Überwachung (z. B. Viruslast) unter Einbeziehung einer Erhöhung der Dosis von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit 100 mg Ritonavir empfohlen. Die Dosis von 20 mg Pantoprazol pro Tag soll nicht überschritten werden.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, muss die Behandlung mit Pantoprazol Actavis mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrinspiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

Bakterielle gastrointestinale Infektionen

Pantoprazol kann, wie alle Protonenpumpenhemmer (PPIs) auch, zu einem Anstieg der Anzahl der normalerweise im oberen Gastrointestinaltrakt vorkommenden Bakterien führen. Eine Behandlung mit Pantoprazol Actavis kann daher zu einem leicht erhöhten Risiko von gastrointestinalen Infektionen, hervorgerufen durch Bakterien wie *Salmonellen*, *Campylobacter* und *C. difficile* führen.

Langzeitanwendung:

Einfluss auf die Vitamin B12-Resorption

Wie bei allen säurehemmenden Arzneimitteln besteht auch bei Pantoprazol die Möglichkeit, dass es bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom oder anderen hypersekretorischen Erkrankungen, die eine Dauerbehandlung erfordern, durch eine Hypo- oder Achlorhydrie zur Malabsorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) kommen kann. Dies soll in der Langzeittherapie von Patienten bedacht werden, die besonderen Risikofaktoren für eine Vitamin B12-Malabsorption unterliegen oder reduzierte Vitamin B12-Reserven haben, oder wenn entsprechende klinische Symptome beobachtet werden.

Hypomagnesiämie

Bei Patienten die mit PPI (Protonenpumpenhemmern), wie Pantoprazol, für mindestens 3 Monate, in den meisten Fällen aber für 1 Jahr behandelt wurden, gab es Berichte von schwerer Hypomagnesiämie.

Schwere Erscheinungsformen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikulärer Arrhythmie können auftreten. Sie können schleichend beginnen und übersehen werden. Bei den meisten der betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie nach Zufuhr von Magnesium und Abbruch der Behandlung mit einem PPI (Protonenpumpenhemmer).

Für Patienten, die voraussichtlich über einen längeren Zeitraum behandelt werden oder die PPI (Protonenpumpenhemmer) mit Digoxin oder Arzneimitteln, die Hypomagnesiämie verursachen können (z. B. Diuretika), einnehmen, soll die Messung des Magnesiumspiegels vor und in regelmäßigen Abständen während der PPI-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Knochenfrakturen

Protonenpumpenhemmer können, besonders wenn sie in hohen Dosen und über einen langen Zeitraum (> 1 Jahr) angewendet werden, das Risiko für Hüft-, Handgelenk- und Wirbelsäulenfrakturen, überwiegend bei älteren Personen oder bei Personen mit anderen bekannten Risikofaktoren, leicht erhöhen. Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das allgemeine Risiko für Frakturen um 10–40 % erhöhen können. Ein Teil dieses Anstiegs kann durch andere Risikofaktoren verursacht werden. Patienten mit Osteoporoserisiko sind gemäß den aktuellen klinischen Richtlinien zu behandeln und ausreichend mit Calcium und Vitamin D zu versorgen.

Bei Langzeitanwendung, insbesondere wenn die Behandlungsdauer 1 Jahr überschreitet, sollen die Patienten regelmäßig überwacht werden.

Natrium

Pantoprazol Actavis enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu natriumfrei.

Wichtiger Hinweis für Sportler und Sportlerinnen:

Die Anwendung von Pantoprazol Actavis kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von Pantoprazol auf die Resorption anderer Arzneimittel

Aufgrund der tiefen und langdauernden Inhibierung der Magensäureproduktion kann Pantoprazol die Resorption von Arzneimitteln herabsetzen, deren Bioverfügbarkeit pH-abhängig ist, z. B. manche Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und andere Arzneimittel wie Erlotinib.

HIV-Arzneimittel (Atazanavir)

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und anderen HIV-Arzneimitteln, deren Resorption pH-abhängig ist, zusammen mit Protonenpumpenhemmern kann zu einer erheblichen Herabsetzung der Bioverfügbarkeit dieser HIV-Medikamente führen und dadurch die Wirksamkeit dieser Arzneimittel beeinträchtigen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern mit Atazanavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Cumarin-Antikoagulanzen (Phenprocoumon oder Warfarin)

Obwohl in klinischen Pharmakokinetikstudien keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenprocoumon oder Warfarin beobachtet wurden, sind nach Markteinführung wenige Einzelfälle von Änderungen der Prothrombinzeit / INR während der gleichzeitigen Behandlung berichtet worden. Daher wird bei Patienten, die mit Cumarin-Antikoagulanzen (z. B. Phenprocoumon oder Warfarin) behandelt werden, die Überwachung der Prothrombinzeit / INR zu Beginn, am Ende und während unregelmäßiger Anwendung von Pantoprazol empfohlen.

Methotrexat

Bei gleichzeitiger Anwendung von Protonenpumpenhemmern mit hohen Dosen von Methotrexat (z. B. 300 mg) wurde bei einigen Patienten ein Anstieg der Methotrexatspiegel beschrieben. In Situationen, wo Methotrexat in hoher Dosierung angewendet wird (z. B. Krebserkrankungen oder Psoriasis), kann daher eine zeitweilige Aussetzung der Pantoprazoltherapie sinnvoll sein.

Andere Interaktionsstudien

Pantoprazol wird weitgehend über das Cytochrom P450-Enzymsystem in der Leber metabolisiert. Die hauptsächliche Metabolisierung umfasst die Demethylierung durch CYP2C19, andere Metabolisierungswege führen über die Oxidation durch CYP3A4. Bei Interaktionsstudien mit Arzneimitteln, die über dasselbe Enzymsystem metabolisiert werden, wie Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid, Nifedipin und einem oralen Kontrazeptivum, welches Levonorgestrel und Ethinylestradiol enthielt, wurden jedoch keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen beobachtet.

Die Ergebnisse aus einer Reihe von Interaktionsstudien zeigen, dass Pantoprazol weder die Metabolisierung von Wirkstoffen über CYP1A2 (wie Coffein, Theophyllin), CYP2C9 (wie Piroxicam, Diclofenac, Naproxen), CYP2D6 (wie Metoprolol), CYP2E1 (wie Ethanol) noch die mit p-Glycoprotein verbundene Resorption von Digoxin beeinflusst.

Auch mit gleichzeitig verabreichten Antazida gab es keine Wechselwirkung.

In Interaktionsstudien wurde Pantoprazol zusammen mit den entsprechenden Antibiotika (Clarithromycin, Metronidazol, Amoxicillin) verabreicht. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen gefunden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Pantoprazol bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Pantoprazol Actavis darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Pantoprazol in die Milch ausgeschieden wird. Beim Menschen wurde über die Ausscheidung von Pantoprazol in die Muttermilch berichtet. Bei der Entscheidung, ob das Stillen unterbrochen/weitergeführt oder die Therapie mit Pantoprazol Actavis unterbrochen/weitergeführt wird, sollen daher der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Pantoprazol Actavis für die Mutter gegeneinander abgewogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Arzneimittel-Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten dürfen kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 5 % der Patienten kann das Auftreten von Nebenwirkungen (UAW) erwartet werden. Die am häufigsten berichteten UAW sind Diarrhoe und Kopfschmerzen, beide treten bei ca. 1 % der Patienten auf.

Die untenstehende Tabelle führt die unter Pantoprazol berichteten Nebenwirkungen in folgender Häufigkeitsangabe an.

Sehr häufig:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100$ und $< 1/10$

Gelegentlich:	$\geq 1/1.000$ und $< 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$
Sehr selten:	$< 1/10.000$
Nicht bekannt:	Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Es ist nicht möglich Nebenwirkungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden, einer Häufigkeitsklasse zuzuordnen. Daher werden diese mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ versehen.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen, die bei Pantoprazol während klinischer Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden:

Systemorganklasse:	Häufig:	Gelegentlich:	Selten:	Sehr selten:	Nicht bekannt:
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems			Agranulozytose	Thrombozytopenie; Leukopenie; Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit (inklusive anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperlipidämie, erhöhte Lipidwerte (Triglyceride, Cholesterin); Gewichtsveränderungen		Hyponatriämie, Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); Hypokalzämie ⁽¹⁾ ; Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen	Depression (und Verschlechterung)	Desorientiertheit (und Verschlechterung)	Halluzinationen; Verwirrtheit (insbesondere bei prädisponierten Patienten sowie die Verschlechterung bei Vorbestehen dieser Symptome)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen; Schwindel	Störung des Geschmacksinns		Parästhesien
Augenerkrankungen			Sehstörungen/-Ver-		

			schwommensehen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Diarrhoe; Übelkeit/-Erbrechen; Blähungen und Völlegefühl; Verstopfung; Mundtrockenheit; Bauchschmerzen und -beschwerden			Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberenzyme- (Transaminasen, γ -GT)	Erhöhtes Bilirubin		Leberzellschädigung, Gelbsucht, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag/-Exanthem/-Eruption; Pruritus	Urtikaria; Angio-ödeme		Stevens-Johnson-Syndrom; Lyell-Syndrom; Erythema multiforme; Photosensibilität; subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule	Arthralgie; Myalgie		Muskelkrämpfe infolge von Elektrolytstörungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Interstitielle Nephritis (mit möglicher Progression bis zum Nierenversagen)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Thrombophlebitis an der Injektionsstelle	Asthenie, Müdigkeit und Unwohlsein	Erhöhte Körpertemperatur; periphere Ödeme		

⁽¹⁾ Hypokalzämie in Verbindung mit Hypomagnesiämie

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5

1200 WIEN
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind beim Menschen nicht bekannt.

Es wurden 240 mg Pantoprazol i.v. über 2 Minuten gegeben und gut vertragen.

Da Pantoprazol weitgehend proteingebunden ist, ist es nicht ohne Weiteres dialysierbar.

Sollte es zu einer Überdosierung mit klinischen Zeichen einer Vergiftung kommen, können abgesehen von symptomatischer und unterstützender Behandlung keine spezifischen therapeutischen Empfehlungen gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer, ATC-Code: A02BC02

Wirkmechanismus

Pantoprazol ist ein substituiertes Benzimidazol, das durch spezifische Reaktion mit den Protonenpumpen der Parietalzellen die Magensäuresekretion hemmt.

Pantoprazol wird im sauren Kompartiment der Parietalzelle in die aktive Form umgelagert und hemmt die H⁺/K⁺-ATPase, d. h. die Endstufe der Salzsäureproduktion im Magen. Die Hemmung ist dosisabhängig und wirkt sowohl auf die basale als auch auf die stimulierte Magensäuresekretion. Bei den meisten Patienten wird innerhalb von 2 Wochen Symptombefreiung erreicht. Wie bei anderen Protonenpumpenhemmern und H₂-Rezeptorenblockern wird durch die Behandlung mit Pantoprazol die Magensäure reduziert, wodurch es zu einem Gastrinanstieg proportional zu der Säurereduktion kommt. Der Gastrinanstieg ist reversibel. Da Pantoprazol an das Enzym distal zur Rezeptorebene bindet, kann es die Säuresekretion unabhängig von einer Stimulation durch andere Substanzen (Acetylcholin, Histamin, Gastrin) hemmen. Pantoprazol hat nach oraler und intravenöser Gabe den gleichen Effekt.

Die Nüchtern-Gastrinwerte steigen unter Pantoprazol an. Dieser Anstieg führt bei kurzzeitiger Anwendung meist nicht zu einem Anstieg über die obere Normgrenze hinaus. Eine Langzeittherapie führt in der Folge aber meist zu einer Verdoppelung der Gastrinwerte. Die Überschreitung der Normwerte geht jedoch nur in Einzelfällen mit einer exzessiven Erhöhung der Gastrinspiegel einher. In der Folge kommt es in seltenen Fällen in der Langzeitanwendung zu einer leichten bis mäßigen Vermehrung spezieller endokriner (ECL = enterochromaffin-like) Zellen des Magens (einfache bis adenomatöse Hyperplasie). Die Entstehung von Karzinoidvorstufen (atypische Hyperplasien) oder Magenkarzinoiden, wie sie in Tierversuchen berichtet wurden (siehe Abschnitt 5.3) wurden beim Menschen jedoch nicht beobachtet.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.

Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden müssen. Hierdurch soll erreicht werden,

dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

Den Ergebnissen von Tierversuchen zufolge ist ein Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Pantoprazol, welche ein Jahr übersteigt, auf die endokrinen Parameter der Schilddrüsen nicht völlig auszuschließen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Charakteristika nach Einmal- und Mehrfachgabe unterscheiden sich nicht.

Pantoprazol besitzt im Dosisbereich von 10 mg–80 mg sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Gabe eine nahezu lineare Kinetik.

Verteilung

Die Serumproteinbindung von Pantoprazol liegt bei etwa 98 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,15 l/kg.

Elimination

Pantoprazol wird praktisch ausschließlich durch die Leber abgebaut. Die hauptsächliche Metabolisierung umfasst die Demethylierung durch CYP2C19 und anschließende Sulfatierung, andere Metabolisierungswege führen über die Oxidation durch CYP3A4. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 1 h, die Clearance liegt bei ca. 0,1 l/h/kg. In wenigen Fällen wurden Probanden mit verlangsamter Elimination beobachtet. Aufgrund der spezifischen Bindung von Pantoprazol an die Parietalzelle korreliert die Eliminationshalbwertszeit nicht mit der viel längeren Wirkdauer (Säuresekretehemmung).

Der größte Teil der Metaboliten (ca. 80 %) wird renal ausgeschieden, der Rest über die Faeces.

Sowohl im Serum als auch im Urin ist der Hauptmetabolit das mit Sulfat konjugierte Desmethylpantoprazol. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten (ca. 1,5 h) ist nur unwesentlich länger als die von Pantoprazol.

Besondere Patientengruppen

Etwa 3 % der europäischen Bevölkerung leidet an einem funktionellen CYP2C19 Enzymmangel (poor metabolizers = langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird Pantoprazol wahrscheinlich hauptsächlich über CYP3A4 katalysiert. Nach einer Einmalgabe von 40 mg Pantoprazol war die mittlere AUC etwa 6-mal höher in Poor metabolizers als in Personen mit intakter CYP2C19-Enzymaktivität (extensive metabolizers). Die mittlere maximale Plasmakonzentration war um ca. 60 % erhöht. Diese Ergebnisse haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Pantoprazol.

Bei Gabe von Pantoprazol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (incl. Dialyse-Patienten) ist keine Dosisreduktion erforderlich. Die Halbwertszeit von Pantoprazol ist wie bei gesunden Probanden kurz. Pantoprazol wird nur in sehr geringem Ausmaß dialysiert. Obwohl der Hauptmetabolit eine mäßig verlängerte Halbwertszeit (2–3 h) aufweist, tritt bei dieser dennoch raschen Ausscheidung keine Kumulation auf.

Obwohl sich bei Patienten mit Leberzirrhose (Child-Pugh A, Child-Pugh B) die Halbwertszeit auf Werte zwischen 7 h und 9 h verlängert und sich die AUC-Werte um den Faktor 5–7 erhöhen; nimmt die maximale Serumkonzentration jedoch gegenüber Gesunden nur geringfügig um den Faktor 1,5 zu.

Eine geringfügige Erhöhung von AUC und $C_{\max}$ bei älteren gegenüber jüngeren Probanden hat auch keine klinische Relevanz.

Kinder und Jugendliche

Nach einer intravenösen Einzelgabe von 0,8 bzw. 1,6 mg Pantoprazol pro kg Körpergewicht bei Kindern zwischen 2 und 16 Jahren wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht bzw. dem Alter und der Pantoprazol-Clearance gefunden. AUC und Verteilungsvolumen stimmten mit dem eines Erwachsenen überein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten wurden neuroendokrine Neoplasmen gefunden. Darüberhinaus traten Plattenepithel-Papillome im Vormagen von Ratten auf. Der Mechanismus, der einer Entwicklung von Magenkarzinoiden durch substituierte Benzimidazole zugrunde liegt, wurde sorgfältig untersucht und lässt die Schlussfolgerung zu, dass es sich um eine Folgereaktion auf die stark erhöhten Serumgastrinspiegel bei der Ratte während der hochdosierten chronischen Gabe der Substanz handelt. Bei den 2-Jahresstudien an Nagetieren trat eine erhöhte Zahl von Lebertumoren bei Ratten und weiblichen Mäusen auf, die als Folge der hohen Metabolisierungsrate von Pantoprazol in der Leber interpretiert werden.

Bei Ratten wurde ein geringer Anstieg von Neoplasmen in der Schilddrüse in der höchsten Dosisgruppe (200 mg/kg) beobachtet. Das Auftreten dieser Neoplasmen hängt mit den durch Pantoprazol induzierten Veränderungen im Abbau von Thyroxin in der Leber der Ratten zusammen.

Aufgrund der geringen therapeutischen Dosis beim Menschen sind schädliche Wirkungen auf die Schilddrüse nicht zu erwarten.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurden Anzeichen einer leichten Fetotoxizität bei Dosen oberhalb von 5 mg/kg beobachtet.

Untersuchungen ergaben weder Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität noch auf teratogene Wirkungen.

Die Plazentagängigkeit wurde für Pantoprazol an der Ratte untersucht und nahm mit fortschreitender Trächtigkeit zu. Daher ist die Konzentration im Föten kurz vor dem Wurf erhöht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Natriumcitrat-Dihydrat
Natriumhydroxid zur Einstellung des pH-Wertes

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Verkaufsfertig verpacktes Produkt: 2 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für einen Zeitraum von 12 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischen Erwägungen heraus soll das Produkt unverzüglich verwendet werden. Sofern die Verwendung nicht sofort erfolgt, liegen Aufbewahrungsdauer und -bedingungen der angebrochenen Lösung in der Verantwortung des Anwenders. Die zubereitete Lösung soll normalerweise nicht länger als 12 Stunden bei maximal 25 °C aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen für das rekonstituierte (und verdünnte) Arzneimittel siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ I, Ph. Eur., verschlossen mit Chlorbutylstopfen und Flip-off-Bördelecke aus Aluminium.

Packungsgrößen:

1, 5 und 20 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Durch Zugabe von 10 ml Natriumchlorid 0,9 % mittels Injektion in eine Durchstechflasche mit lyophilisiertem Pulver erhält man eine gebrauchsfertige Lösung für die intravenöse Anwendung. Die rekonstituierte Lösung soll klar und farblos sein. Die frisch zubereitete Lösung kann direkt oder nach Weiterverdünnung mit 100 ml Natriumchlorid 0,9 % oder Glukose 5 % Injektions-/Infusionslösung angewendet werden.

Die pH-Werte betragen bei der gebrauchsfertigen Lösung zur Injektion rund 10,4 und bei der Verdünnung zur Infusion rund 8,6–9,3.

Die Konzentration der Lösung zur Injektion – 10 ml – beträgt 589 mmol/l und bei der Verdünnung zur Infusion – 100 ml – 329 mmol/l.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung, d. h. nach Rekonstitution bzw. Rekonstitution und Verdünnung, wurde für 12 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt sofort verwendet werden.

Pantoprazol Actavis 40 mg Pulver zur Zubereitung einer Injektions-/Infusionslösung darf nicht mit anderen als den angegebenen Lösungsmitteln rekonstituiert werden.

Das Arzneimittel ist intravenös über 2–5 Minuten zu verabreichen.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Arzneimittelreste in der Durchstechflasche sowie optisch auffällige Lösungen (z. B. mit Trübungen oder Ausfällungen) müssen verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76 – 78

220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-28278

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Mai 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 7. Dezember 2016

10. STAND DER INFORMATION

07.2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.